

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg/L.
Direktor: Professor Dr. med. H. Hensel

Spontanaktivität isolierter Streifenpräparate des Meerschweinchenuterus

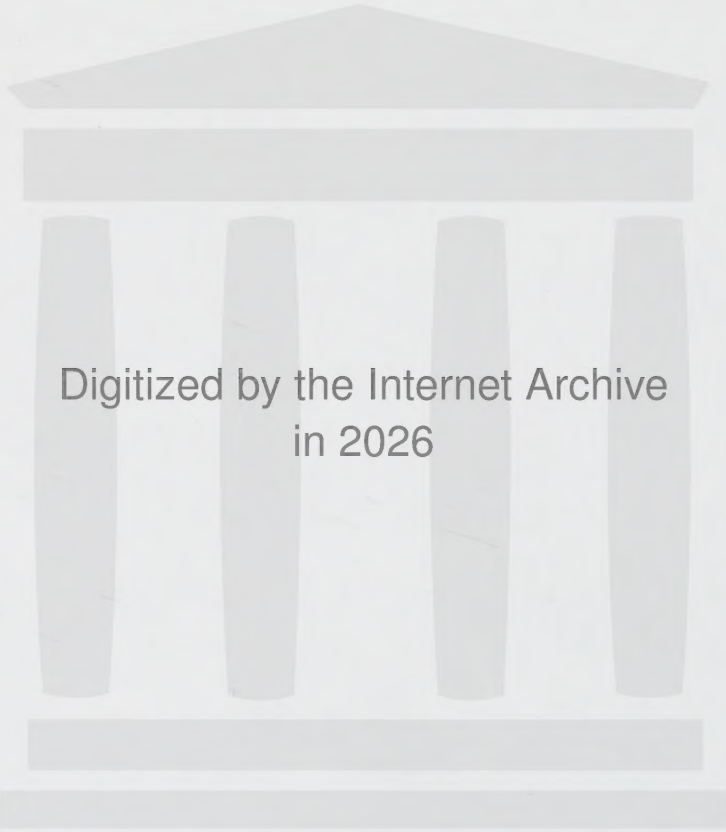
Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Gerhard Neuser
aus Eisern/Krs. Siegen

Marburg 1974

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg/L.
Direktor: Professor Dr. med. H. Hensel

Spontanaktivität isolierter Streifenpräparate des Meerschweinchenuterus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Gerhard Neuser
aus Eisern/Krs. Siegen

Marburg 1974



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps - Universität Marburg am
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

6.5.75

Dekan: Prof.Dr.med. H.Oepen
Referent: Prof.Dr.med. K.Golenhofen
Correferent: Prof.Dr.med. R.Buchholz

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	2
1. Präparation	2
2. Nährlösungen	3
a) Krebs-Lösung	3
b) Präparierlösung	4
3. Versuchsanordnung	4
a) Durchströmte Kapillare (Versuchsreihe 1)	4
b) Organbad (Versuchsreihe 2)	5
4. Durchführung der Versuche	6
a) Versuchsreihe 1 (Durchströmte Kapillare)	6
b) Versuchsreihe 2 (Organbad)	7
III. Ergebnisse	8
1. Spontanes Aktivitätsmuster und seine Komponenten	8
2. Topographische Unterschiede im Aktivitätsmuster	8
3. Einfluß der Temperatur	11
a) Aktivitätsmuster	11
b) Erlöschen der spontanen Aktivität	11
c) Frequenz des HR	12
d) Frequenz des MR	16
4. Glukoseentzug	18
5. Calciumentzug	20
IV. Diskussion	24
1. Topographische Differenzierung der Erregungsbildung	24
2. Temperatureinflüsse auf die Frequenz der Spontanrhythmik	24
3. Substratentzug	25
V. Zusammenfassung	27
VI. Literaturverzeichnis	

I. EINLEITUNG

Glattmuskuläre Organe besitzen eine starke Neigung zu spontaner, rhythmischer Aktivität. Jones (1851) und Schiff (1854) beschrieben bereits spontane Rhythmen des Gefäßsystems. Weitz und Vollers berichteten 1925/26 sehr umfassend über spontane, rhythmische Aktivität an Magen, Darm, Harnblase, Skrotum, Penis, Uterus, Milz und Gefäßen und beschrieben "Minutenschwankungen" als einen Grundrhythmus im glattmuskulären System.

Zur Spontanaktivität der Uterusmuskulatur veröffentlichten Ludwig und Lenz (1923) Beobachtungen, die zeigten, daß am Meerschweinchenuterus minutenrhythmische Spannungsänderungen ablaufen. Auch Keye (1923) registrierte am isolierten Uterusstreifenpräparat Kontraktionen mit einer Periodendauer von 1,5 bis 2,5 Minuten. Diese Beobachtungen stimmen mit denen von Weitz und Vollers gut überein. Oft wurden aber auch andere Frequenzen registriert (Ältere Literatur bei Loewe 1926).

Auch in der neueren Literatur finden sich keine genaueren Angaben über die Normalfrequenz der Uterusrhythmik (Abe 1970, Bülbring 1961, Csapo 1962, Moawad 1968, Mosler 1968, Wood 1964).

Golenhofen und Mitarbeiter haben an Hand vergleichender Untersuchungen an verschiedenen Präparaten (keine Untersuchungen am Uterus) die Spontanrhythmik des glatten Muskels gegliedert in: Spikes, Sekundenrhythmik (SR), Basaler organeigener Rhythmus (BOR), Minutenrhythmus (MR) und Stundenrhythmus (HR) (Golenhofen et al. 1970, Golenhofen und v. Loh 1970).

Von dieser Gliederung ausgehend lassen sich die in der Literatur beschriebenen Uterusrhythmen den Bereichen BOR, MR und HR zuordnen, wobei Frequenzen im Bereich des MR dominieren (Golenhofen 1970). Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, am Beispiel des Meerschweinchenuterus die Spontanaktivität der Uterusmuskulatur genauer zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden zunächst die regionalen Unterschiede im spontanen Aktivi-

tätismuster analysiert. Weiterhin wurden die Einflüsse von Temperatur sowie von Substrat- und Calciumentzug geprüft.

II. METHODIK

1. Präparation

45 Meerschweinchen (240 - 445 g schwer und überwiegend virginell) wurden durch Nackenschlag und Ausbluten getötet. Nach Eröffnung des Bauchraumes wurde der Uterus aufgesucht, vollständig herauspräpariert, in ein Bad mit Präparierlösung gelegt, auf seine in-situ-Länge gedehnt und mit Stecknadeln befestigt. Aus dem so vorbereiteten Organ konnten dann die etwa 1 bis 2 mm² starken Muskelstreifen herauspräpariert werden. Abbildung 1 zeigt eine Skizze des Organs mit den Lokalisationsstellen der verschiedenen Präparate.

In einer ersten Versuchsreihe wurde nur ein Präparat ohne genaue Lokalisation aus dem mittleren Bereich eines Horns herauspräpariert. Diese Präparate waren immer ohne Spitze.

In der zweiten Versuchsreihe wurden immer zwei Präparate gleichzeitig aus einem Uterus herauspräpariert und in die Versuchsaппaratur eingespannt und zwar meistens ein proximales mit Spitze und ein distales Präparat aus demselben Horn. In 4 Versuchen wurden die proximalen Präparate beider Seiten verglichen, in 1 Versuch die distalen Präparate beider Seiten. Die Länge der Präparate schwankte zwischen 20 und 30 mm, das Gewicht zwischen 20 und 75 mg. Die Gewebstücke wurden kurze Zeit bei Zimmertemperatur in Präparierlösung aufbewahrt, an ihren Enden mit dünnen Fäden versehen und so vorbereitet in die Meßaппaratur eingespannt.

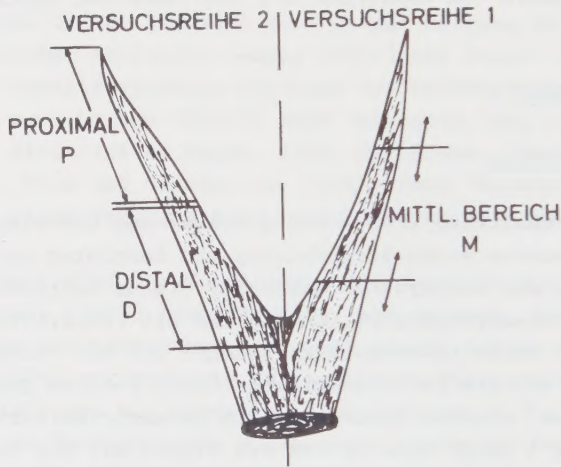


Abb. 1 Skizze eines Meerschweinchenuterus mit den Lokalisationsstellen der verschiedenen Präparate

2. Nährlösungen

Es wurden Lösungen mit folgender Zusammensetzung verwendet:

a) Krebs-Lösung (nach Krebs und Henseleit 1932, jedoch MgCl_2 statt MgSO_4)

mmol/l: Na^+ 137; K^+ 5,9; Mg^{++} 1,2; Ca^{++} 2,5; Cl^- 124;
 H_2PO_4^- 1,2; HCO_3^- 25; Glukose 11,5.

Die Nährlösung wurde durch Zusammengießen entsprechender isotonischer Stammlösungen unmittelbar vor Versuchsbeginn hergestellt und im Vorratsgefäß mit 95% O_2 und 5% CO_2 äquilibriert (pH-Wert: 7,4).

b) Iräparierlösung

mmol/l: Na^+ 144; K^+ 5,9; Ca^{++} 3,7; Cl^- 157.

3. Versuchsanordnung

a) Durchströmte Kapillare (Versuchsreihe 1)

Die Versuche wurden in einer Meßkammer in Form einer Glaskapillare von 50 mm Länge und 2 mm Innendurchmesser durchgeführt. Abbildung 2 zeigt diesen Versuchsaufbau, der von Golenhofen und v. Loh (1970a) beschrieben wurde. Die Nährlösung floß aus einem höher gestellten Vorratsgefäß, durchströmte die horizontal ausgerichtete Meßkapillare von der Mitte her und tropfte beidseitig an den Enden gleichmäßig ab.

Die elektrische Aktivität wurde bipolar durch paarweise in die Kapillarwandung eingeschmolzene Platindrähte (Abstand zweier Elektroden: 5 mm) abgeleitet, die halbkreisförmig in das Lumen ragten. Die Potentialänderungen wurden über einen Wechselstromvorverstärker (RM 122, Fa. Tetronix) einem Direktschreiber (Fa. Schwarzer, München) zugeleitet und dort registriert.

Nachdem das Präparat in die Meßkammer eingebracht worden war, ragten die mit den Streifenenden verknüpften Fäden links und rechts aus der Kapillare heraus. Ein Faden diente der Fixierung des Iräparates in der gewünschten Stellung. Über den anderen Faden wurden die unter isometrischen Bedingungen ablaufenden Spontankontraktionen auf einen Kraftaufnehmer (Fa. Shinko, Japan) übertragen und über eine Trägerfrequenzmeßbrücke (Fa. Philips) dem oben genannten Direktschreiber zugeleitet und dort registriert.

Das gesamte der Iräparataufnahme und -versorgung dienende System, welches aus der in einem Glasmantel eingeschmolzenen Meßkammer, dem doppelwandigen Lösungsbehälter und dem mit einer Plastikhülle versehenen Zuleitungsschlauch bestand, wurde mit Wasser, das

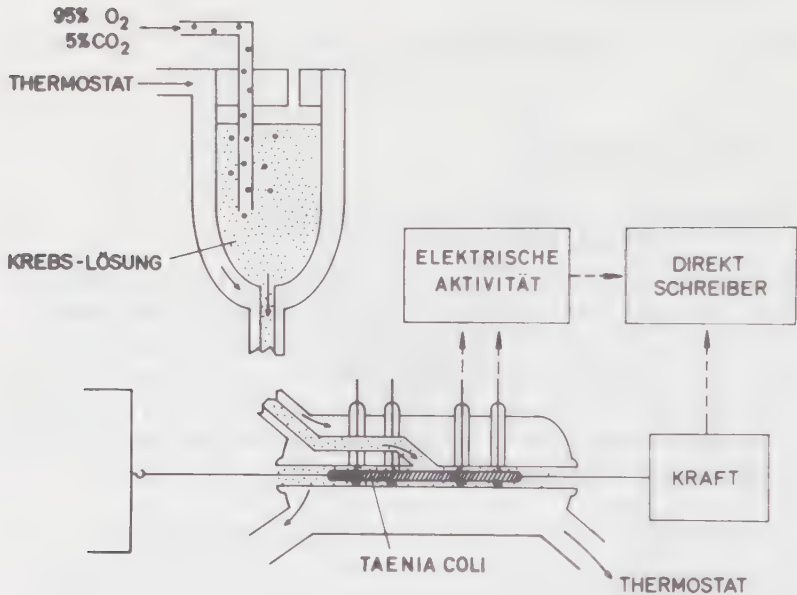


Abb. 2 Schema der Versuchsanordnung für Versuchsreihe 1
(Statt der Taenia coli wurde ein Uterusstreifen
verwendet)

von einem Thermostaten (Fa. Colara, Lorch) auf einer konstanten Temperatur gehalten wurde, umspült. Zur Senkung der Temperatur wurde der Thermostat durch ein Kühlaggregat (Tauchkühler TK 64, Fa. Colara, Lorch) bzw. durch Leitungswasser (ca. 18°C) gekühlt.

b) Organbad (Versuchsreihe 2)

Sollten zwei Präparate (vom selben Uterus) gleichzeitig untersucht werden, wurde folgende Versuchsanordnung gewählt:

Ein doppelwandiger Glasbehälter (ähnlich der Vorratsflasche in Abb. 2) wurde mit Krebslösung gefüllt und mit 5% CO₂ und 95% O₂ äquilibriert. Dieses Gefäß war ebenso wie die oben beschriebene Kapillare doppelwandig und zur Regelung der Temperatur durch Gummischläuche mit einem Thermostaten verbunden.

Ein Präparatende wurde an einem Plastikhalter befestigt. Mit dem anderen Faden wurden die beiden Präparate an je einem Kraftaufnehmer annähernd isometrisch befestigt. Die Registrierung erfolgte wieder über einen Direktschreiber.

4. Durchführung der Versuche

a) Versuchsreihe 1 (Durchströmte Kapillare)

Die in die Meßkapillare eingezogenen Muskelstreifen, die sich während der Präparation und der Aufbewahrung in der Präparierlösung bei Zimmertemperatur um etwa die Hälfte verkürzt hatten, wurden durch entsprechende Vordehnung wieder ungefähr auf ihre Ausgangslänge (25 - 30 mm) gedehnt. Nach der Irritation durch Präparation, Einspannen in die Apparatur, Vordehnung und Temperaturwechsel brauchte das Gewebe meist eine Erholungspause von 30 bis 60 min, bis sich eine regelmäßige Aktivität eingestellt hatte. Während der Erholungsphase ging die durch die Vordehnung des Präparates erreichte Basisspannung bis auf Null zurück.

Zur Untersuchung von Temperatureinflüssen auf die Spontanaktivität wurden nach 10 orientierenden Versuchen jeweils folgende Temperaturstufen eingestellt: 35°C - 25°C - 23°C - 25°C - 28°C - 31°C - 35°C.

Die Beeinflussung der Spontanaktivität durch Substratentzug (Glukoseentzug) wurde an 9 M-Präparaten folgendermaßen untersucht:

Nachdem die Spontanaktivität des Muskelstreifens über 1 - 2 Stunden registriert worden war, wurde das Präparat mindestens 7 Std. nur noch mit glukosefreier Lösung versorgt.

Zur Untersuchung der Wirkung unterschiedlicher Calcium-Konzentrationen auf die Spontanaktivität von 7 M-Präparaten wurde der Calcium-Gehalt der Nährlösung in mehreren Stufen bis auf Null vermindert ($1/1 = 2,5 \text{ mmol/l}$; $1/2$; $1/4$; $1/8$; 0). In einigen Versuchen wurde die Calcium-Konzentration anschließend wieder erhöht ($1/2$; $1/1$).

b) Versuchsreihe 2 (Organbad)

Auch bei dieser Versuchsanordnung wurden die Präparate nach dem Einbringen in das Bad auf in-situ-Länge gedehnt, nachdem vorher die Anlage auf 35°C aufgeheizt worden war. Im Unterschied zu Kapillare wurden hier keine Spike-Entladungen registriert.

Zur Untersuchung der Temperatureinflüsse wurden nach den unter a) erwähnten orientierenden Versuchen 10 Versuche mit 20 Präparaten im Organbad gemacht, um gleichzeitig einen direkten Vergleich zwischen Präparaten unterschiedlicher Lokalisation zu haben.

Die Abhängigkeit der Aktivität von Substratentzug wurde im Organbad durch 2 Versuche mit 4 Präparaten untersucht.

4 Versuche mit 8 Präparaten wurden im Organbad gemacht, um den Einfluß der Calcium-Konzentration zu beobachten.

Das Versuchsprogramm entsprach weitgehend dem in Versuchsreihe 1.

III. ERGEBNISSE

1. Spontanes Aktivitätsmuster und seine Komponenten

Unter Normalbedingungen (35°C, Vordehnung auf in-situ-Länge) sind am Uterus des Meerschweinchens folgende Rhythmen zu beobachten:

- a) Spikes und Sekundenrhythmik, Frequenz etwa 1/sec, die nur in der elektrischen Aktivität zu erkennen sind.
- b) Minutenrhythmische Spannungsänderungen (MR), wie sie im Beispiel der Abb. 3b in reiner Form zu erkennen sind (Periodendauer 0,5 - 3 min).
- c) Stundenrhythmische Kontraktionen (HR), wie im Beispiel der Abb. 3a (Periodendauer etwa 10 - 60 min).

Daneben finden sich mitunter leichte Aktivitätsschwankungen einer Frequenz von 5 - 6/min, die aber beim Meerschweinchen nicht zum typischen Bild der Uterusaktivität gezählt werden können; sie dürfen als Rudiment des in anderen Organen stark ausgeprägten BOR dieser Frequenz gewertet werden.

Das im Mechanogramm erkennbare Aktivitätsmuster wird somit durch MR und HR geprägt. Beide Komponenten können nahezu rein in Erscheinung treten, wie in Abb. 3, aber auch alle denkbaren Mischungsformen sind zu beobachten. Reiner HR ist sehr selten. In der Regel sind auch in den Fällen mit stark ausgeprägtem HR minutenrhythmische Untergliederungen der Aktivitätsphasen zu erkennen (in Abb. 3a schwach ausgeprägt).

2. Topographische Unterschiede im Aktivitätsmuster

In Versuchsreihe 1 mit 17 Präparaten aus dem mittleren Hornbereich (M-Präparate) wurden sehr verschiedene Aktivitätsmuster registriert. Bei 9 Präparaten fand sich ein starker HR mit mehr oder

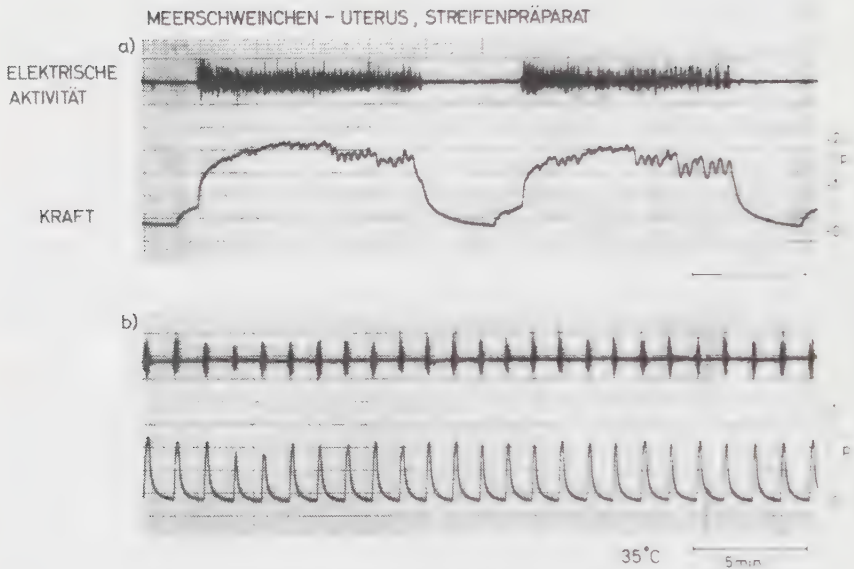


Abb. 3

Kurvenausschnitte aus zwei Einzelversuchen:

a) Nahezu reiner HR, b) Reiner MR.

weniger ausgeprägten minutenrhythmischen Überlagerungen, während bei 8 Präparaten nur MR registriert wurde.

Um die Ursachen für die Variabilität in der Ausprägung des HR zu prüfen, wurden in der zweiten Versuchsreihe 2 Präparate unterschiedlicher Lokalisation gleichzeitig untersucht. Dabei fand sich in den 20 proximalen (F-) Präparaten neben dem MR immer ein HR. Beim direkten Vergleich der beiden Spitzenpräparate von links und rechts (4 Versuche) ließ sich kein systematischer Unterschied feststellen. Die Periodendauer des HR schwankte bei den Präparaten vom linken Horn zwischen 7,7 und 17,7 min; beim rechten Horn zwischen 7,3 und 19,8 min. Bei einigen proximalen Prä-

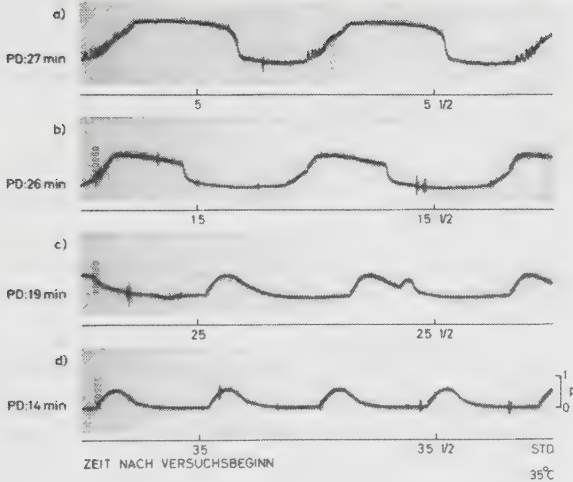


Abb. 4 Ausschnitte aus der Originalregistrierung eines Einzelversuchs (s. Text)

paraten kam der MR erst bei niedrigen Temperaturen oder bei Glukose- oder Calcium-Mangel zum Vorschein. Die 12 distalen (D-) Präparate unterschieden sich von den proximalen deutlich im Aktivitätsmuster: Bei 9 der 12 Präparate wurde ein Dominieren des MR ohne erkennbaren HR beobachtet, während bei den restlichen 3 Präparaten auch ein HR zu sehen war.

Die Zyklusphasen haben anscheinend keinen entscheidenden Einfluß auf das Aktivitätsmuster. An Hand von 20 Vaginalabstrichen ergab sich kein Anhalt für einen direkten Zusammenhang zwischen Zyklusphase und Aktivitätsmuster.

In einem Versuch wurde die spontane Aktivität eines M-Präparates

über einen Zeitraum von mehr als 44 Std. registriert (Penicillin und Streptomycin, je 100 mg/l, in der Lösung). Nach einer einstündigen Adaptationszeit war das Präparat während der folgenden 10 Std. mit einer Periodendauer von ca. 27 min gleichmäßig aktiv. Im Laufe der nächsten 25 Std. verringerten sich sowohl Amplitude und Dauer der einzelnen Kontraktionen als auch die gesamte Periodendauer, letztere bis auf etwa 14 min. In den letzten 8 Std. zeigten sich keine wesentlichen weiteren Veränderungen (Ausschnitte in Abb. 4).

3. Einfluß der Temperatur

a) Aktivitätsmuster

10 Versuche mit 20 Präparaten (12 P- und 8 D-Präparate, Versuchsreihe 2) konnten zur Prüfung dieser Frage herangezogen werden. Bei allen 12 P-Präparaten wurden HR und MR registriert. In einigen Fällen kam es zu starken Überlagerungen, so daß die Beurteilung des MR manchmal schwierig sein konnte. 2 der 8 D-Präparate waren stundenrhythmisch aktiv mit minutenrhythmischen Überlagerungen, 6 Präparate zeigten MR und HR. Bei Senkung der Temperatur fanden sich Veränderungen des spontanen Aktivitätsmusters, die dadurch gekennzeichnet waren, daß bei 7 der 14 (P- und D-) Präparate mit spontanem HR und MR der HR nach Kühlung auf 23°C verschwand, während minutenrhythmische Kontraktionen auch weiterhin zu beobachten waren. Bei den anderen 7 Präparaten kam es entweder zum Verschwinden der spontanen Aktivität oder der HR verlängerte sich so stark, daß in 4 Fällen nur noch eine Kontraktion innerhalb von ca. 2 Std. registriert wurde. In diesen Fällen konnte die PD des HR nicht mehr bestimmt werden.

b) Erlöschen der spontanen Aktivität

In 10 Versuchen mit 10 M-Präparaten (Versuchsreihe 1) erlosch die spontane Aktivität bei unterschiedlichen Temperaturstufen. Bei 2 Präparaten verschwand die Aktivität schon bei Temperatursenkung bis auf 25°C, bei 6 Präparaten zwischen 25°C und 20°C, und 2

Präparate waren noch bei 15°C aktiv. Deshalb wurde noch eine zweite Versuchsreihe mit einheitlichem Programm durchgeführt. Die Temperatur wurde zu Versuchsbeginn immer auf 35°C eingestellt. Anschließend wurde die Temperatur in zwei Schritten (über 25°C) bis auf 23°C gesenkt und dann wieder in einzelnen Schritten ($25^{\circ}\text{C} - 28^{\circ}\text{C} - 31^{\circ}\text{C}$) bis auf 35°C erhöht. Für diese Untersuchungen wurden 12 P- und 8 D-Präparate verwendet. 12 P- und 2 D-Präparate waren stundenrhythmisch aktiv (14). Bei 12 P- und 6 D-Präparaten konnte ein MR beobachtet werden (18).

Von den 12 P-Präparaten waren 9 noch bei 23°C aktiv, während bei 3 Präparaten die spontane Aktivität bei 23°C erlosch. Die spontane Aktivität von 3 D-Präparaten erlosch schon bei 25°C , bei 4 D-Präparaten verschwand sie bei 23°C , und 1 D-Präparat war noch bei 23°C spontan aktiv.

Bei 23°C war der HR noch bei 3, der MR noch bei 10 Präparaten zu beobachten.

c) Frequenz des HR

Bei 14 Präparaten mit HR (Versuchsreihe 2) wurde nach Temperatursenkung stets eine deutliche Verlängerung der FD registriert. Abbildung 5 verdeutlicht dieses Verhalten des HR an Hand mehrerer Kurvenausschnitte aus den einzelnen Temperaturstufen eines Einzelversuches. Bei 11 von 14 Präparaten ging die Verlängerung der FD bis zum völligen Verschwinden des HR bei 23°C . Die anschließende Erwärmung des Organbades in einzelnen Stufen bis auf 35°C führte dann zu einer Verkürzung des stundenrhythmischen FD oder zum Wiedererscheinen des HR, bis bei 35°C die Ausgangsfrequenz wieder erreicht wurde. Abbildung 6 gibt einen Überblick über das charakteristische Verhalten des HR. Aus dem Diagramm ist deutlich die Verlängerung der FD zu ersehen. Bei 3 Präparaten mit stundenrhythmischer Aktivität war die Ausmessung des HR so schwierig, daß sie nicht in diesem Diagramm berücksichtigt wurden. Ihr Verhalten entsprach qualitativ dem der aufgeführten Präparate. Abbildung 7 zeigt eine zusammenfassende Periodenverteilung aller 20 Präparate. Man erkennt eine Verschiebung der Gipfel-

werte für den HR nach rechts.

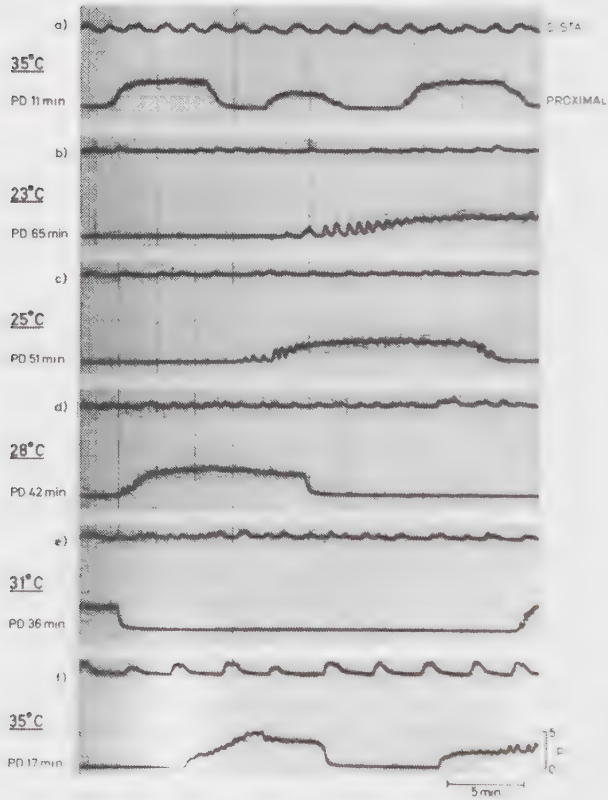


Abb. 5

Ausschnitte aus den einzelnen Temperaturstufen eines Einzelversuches mit besonderer Berücksichtigung des HR.

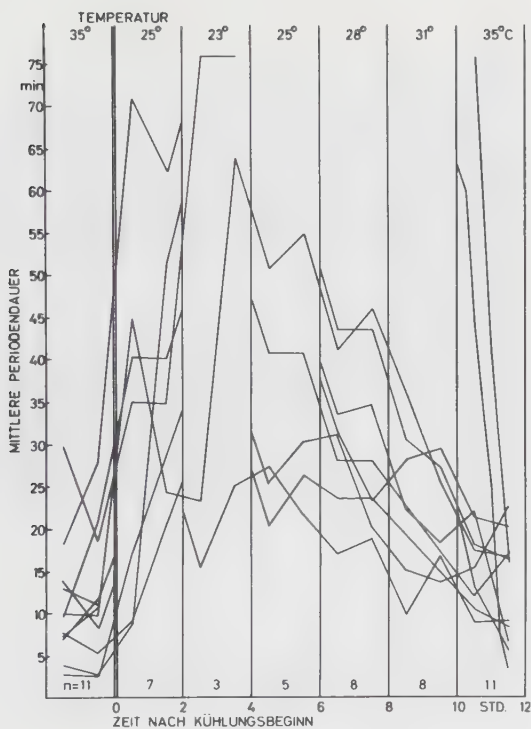


Abb. 6

Mittlere Periodendauer des HR in Abhängigkeit von der Temperatur.

Zusammenstellung von 11 Versuchen, bei denen der HR gut auszuwerten war.

(Für jede Temperaturstufe wurden zwei Mittelwerte eingetragen)

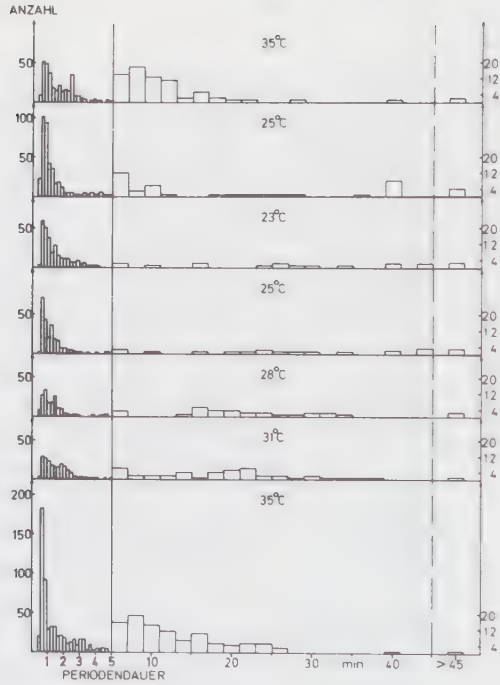


Abb. 7

Häufigkeitsverteilung der Periodenlängen aus 10 Einzelversuchen mit 20 Präparaten bei den verschiedenen Temperaturstufen.

links: MR; Mitte: HR; rechts: Kontraktionen mit nicht bestimmbarer PD.

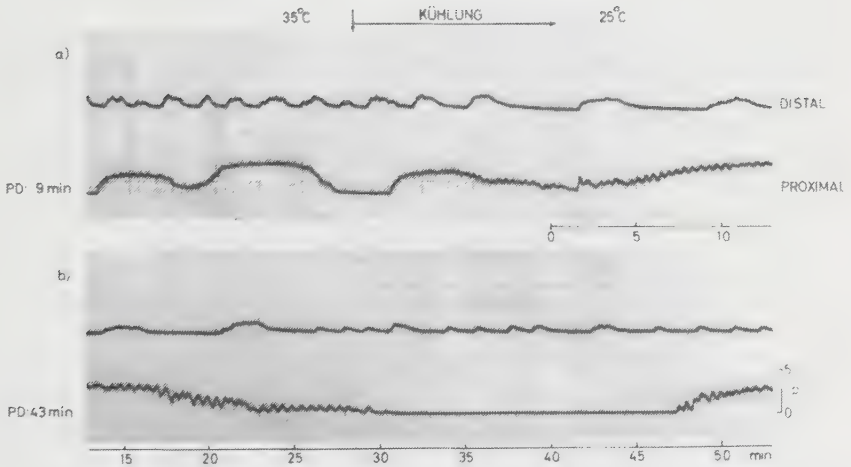


Abb. 8 Übergangsphase von 35°C auf 25°C zur Verdeutlichung der qualitativen Veränderungen im Kurvenverlauf (Ausschnitte aus einer Originalregistrierung).

d) Frequenz des MR

Die Temperatureinflüsse auf die Frequenz des MR waren besonders schwer zu ermitteln, weil eine Temperatursenkung immer auch zu qualitativen Veränderungen im Kurvenverlauf führte, auch bei den Präparaten mit reinem MR bei 35°C . Abbildung 8 gibt dafür ein Beispiel. Mit Kühlung von 35°C auf 25°C zeigte sich im D-Präparat zunächst eine Verlangsamung der spontanen Rhythmik. Nach einigen Minuten zerfielen die aus mehreren Wellen zusammengesetzten minutenrhythmischen Aktivitätsphasen in kleinere Einzelwellen, deren Frequenz dann weitgehend der Frequenz der komplexen Wellen bei 35°C entsprach. In Abbildung 5 sind Kurvenauschnitte für den stationären Zustand auf den einzelnen Tempera-

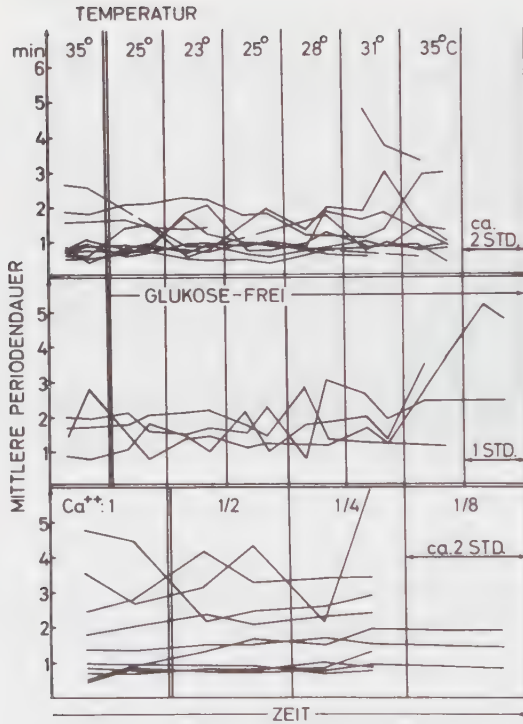


Abb. 9

Mittlere Periodendauer des MR in Abhängigkeit von: Temperatur (oberes Drittel), Aufenthalt in glukosefreier Lösung (mittleres Drittel) und Calcium-Konzentration (unteres Drittel).

turstufen zusammengestellt. Auch dabei sind die qualitativen Veränderungen im Aktivitätsverlauf des D-Präparates zu erkennen. Trotz dieser Veränderungen war die Ausmessung der minutenrhythmischen PD in der Mehrzahl der 18 Fälle möglich.

In Abbildung 9 wurde das Gesamtverhalten von 10 Präparaten (reiner MR, gut auszuwerten, keine Überlagerungen) in einem Diagramm dargestellt. Auf den einzelnen Temperaturstufen wurden zu jedem Präparat zwei Mittelwerte eingetragen. Das Gesamtbild läßt schon die geringe Abhängigkeit des MR von der Temperatur erkennen. Es ergab sich ein Q_{10} -Wert von 1,05.

4. Glukose-Entzug

Der Einfluß von Glukoseentzug wurde an 3 F-, 9 M- und 1 D-Präparat untersucht. Dabei zeigten die einzelnen rhythmischen Komponenten folgende charakteristischen Veränderungen:

Bei Präparaten mit stundenrhythmischen Kontraktionen (proximale Präparate und Präparate aus dem mittleren Bereich) verschwand diese Komponente in einer ersten Phase nach Glukoseentzug immer. Wie die Ausschnitte aus einer Originalregistrierung in Abbildung 10 zeigen, ist das Präparat nach dem Umschalten auf glukosefreie Lösung nur noch minutenrhythmisch aktiv. Nach etwa 2 Std. kommt es zu einer allmählichen Verlängerung der PD, bis sich nach etwa 7 Std. eine PD eingestellt hat, die der Ausgangsstundenrhythmik sehr ähnlich ist. Aber trotz dieser Angleichung der PD kann man nicht von einer Gleichheit der Aktivität sprechen, denn die Kontraktionszeit der einzelnen Perioden hat sich erheblich verkürzt. Man könnte von einer Art "Mangelperiodik" sprechen. Für die Annahme, daß sich die Verlängerung der PD nicht kontinuierlich bis ins Unendliche fortsetzt, spricht die Beobachtung, daß bei 2 Versuchen auch nach 13 Std. keine weitere Verlängerung der PD zu sehen war. Die durchschnittliche PD lag bei Versuchsbeginn (Normallösung) bei 5 - 20 min und nach 7 Std. Glukoseentzug bei 5 - 15 min (s. Abb. 11).

Bei 7 Präparaten mit rein minutenrhythmischer Aktivität bewirkte das Fehlen von Glukose in der Nährlösung zunächst keine Veränderung der PD, wie das am D-Präparat der Abbildung 10 zu erkennen ist. In Abbildung 9 (Mitte) ist das Verhalten von 4 Präparaten mit reinem MR zusammengestellt.

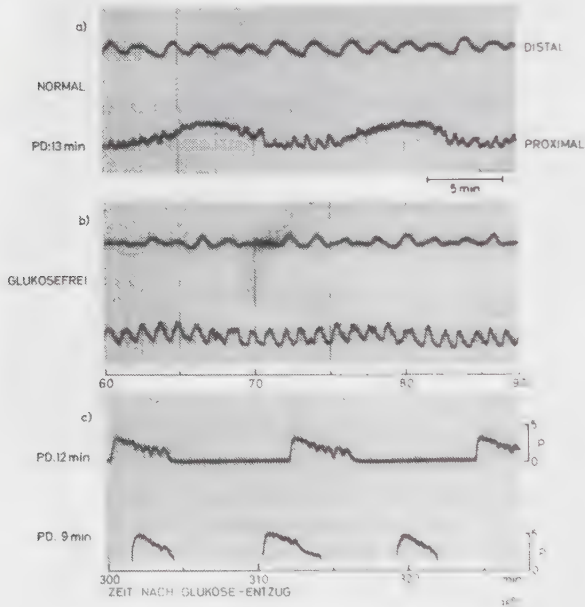


Abb. 10

Verhalten eines P- und eines D-Präparates in Normallösung und in glukosefreier Lösung .
(Ausschnitte aus einer Originalregistrierung)

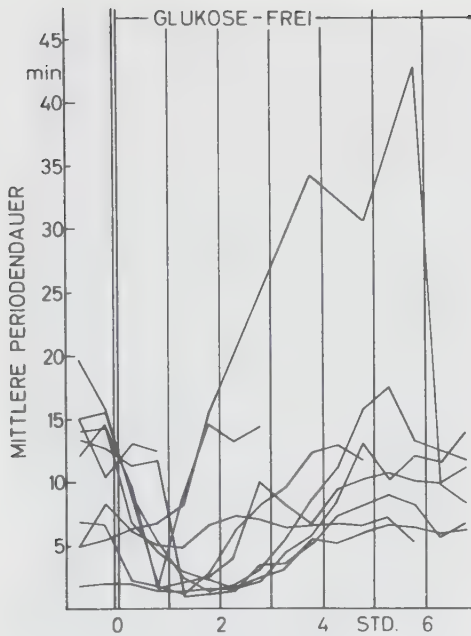


Abb. 11 Mittlere Periodendauer in Abhängigkeit von der Verweildauer in glukosefreier Lösung .
Zusammenstellung von 10 Einzelversuchen.
(Pro Stunde wurden 2 Mittelwerte für jedes Präparat eingetragen)

5. Calcium-Entzug

Zur Prüfung des Einflusses der Calcium-Konzentration auf die spontane Aktivität der Uteruspräparate wurden 5 P-Präparate, 7 M-Präparate und 3 D-Präparate verwendet. Die D-Präparate stellten schon bei einer Verringerung der Calcium-Konzentration auf $1/2$ bzw. $1/4$ des Ausgangswertes ihre Aktivität ein, während die P-

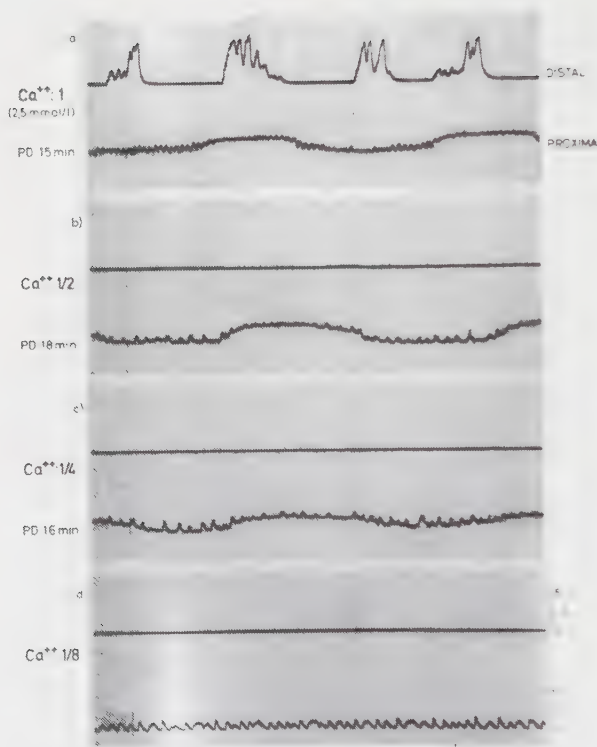


Abb. 12

Ausschnitte aus den stationären Phasen während der verschiedenen Calcium-Konzentrationen.
 (Originalregistrierung eines Einzelversuches)

Fräparate bis zu 1/8 der Ausgangskonzentration spontan aktiv blieben. Abbildung 12 verdeutlicht an Hand eines Einzelversuches die Reaktion von HR und MR auf eine Verringerung des Calcium-Gehaltes der Nährlösung. Sowohl HR als auch MR reagieren zwar mit einer Abnahme der Kontraktionsamplitude aber nicht mit einer Verringerung der Frequenz. Allerdings kam es in 7 Fällen zum Verschwinden des HR, während die Fräparate weiterhin minutenrhythmisch ak-

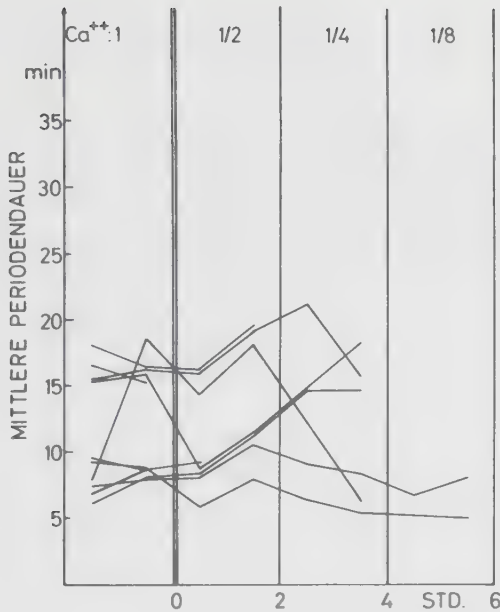


Abb. 13

Mittlere Periodendauer des HR in Abhängigkeit von den einzelnen Calcium-Konzentrationen und der Zeit. Von jedem Präparat wurden 2 Durchschnittswerte in jeden Abschnitt eingetragen.

tiv blieben. Die Zusammenfassung aller Versuche mit HR in Abbildung 13 verdeutlicht die Stabilität der Frequenz des HR unter diesen Bedingungen. In der Graphik wurden die durchschnittlichen Periodendauern der Einzelversuche bei den verschiedenen Calcium-Konzentrationen aufgetragen. Abbildung 9 (unteres Drittel) zeigt, daß auch die Frequenz des MR im Bereich niedriger Calcium-Konzentrationen stabil bleibt. Noch deutlicher wird dieses Verhalten der Präparate, wenn man nach Äquilibration des Gewebes in nor-

maler Krebs-Lösung direkt auf eine calciumfreie Lösung umschaltet. Es kommt dann zu einer kontinuierlichen Verringerung der Kontraktionsamplitude - bei unveränderter rhythmischer Aktivität - bis die mechanische Aktivität nach etwa 15 min verschwindet.

Um eventuelle Schädigungen des Präparates durch den Calcium-Mangel auszuschließen, wurden 2 Präparate im Anschluß an das normale Versuchsprogramm wieder mit normaler Krebs-Lösung versorgt. Dabei konnte man die Rückkehr sämtlicher Komponenten der rhythmischen Aktivität beobachten.

IV. DISKUSSION

1. Topographische Differenzierung der Erregungsbildung

Nach den oben beschriebenen Ergebnissen muß man davon ausgehen, daß die Fähigkeit zur spontanen rhythmischen Erregungsbildung nicht völlig gleichmäßig auf das Myometrium des Meerschweinchenuterus verteilt ist. Es läßt sich eine gewisse topographische Differenz nachweisen. Die Fähigkeit zur spontanen Erregungsbildung scheint in den proximalen Abschnitten der Uterushörner stärker ausgebildet zu sein als in den distalen Abschnitten. Folgende Beobachtungen sprechen für diese Annahme:

Der direkte Vergleich zwischen proximalen und distalen Präparaten weist oft auf eine schwächere Aktivität bei den distalen Präparaten hin, indem, wie im Beispiel der Abbildung 12a, im proximalen Präparat eine kontinuierliche Aktivität besteht, während im distalen Präparat regelmäßig längere Pausen auftreten. Besonders deutlich wird diese Differenz bei Temperatursenkung und Calciumentzug. So setzte die Spontanaktivität von 3 distalen Präparaten schon bei 25°C aus, während sie bei den gleichzeitig untersuchten proximalen Präparaten bei 23°C noch vorhanden war. Wurde die Calciumkonzentration reduziert, dann verschwand die Spontanaktivität der distalen Präparate schon bei einer Reduzierung des Calcium-Gehaltes auf 1/2 bzw. 1/4, während die proximalen Präparate auch bei 1/8 der Ausgangskonzentration noch spontan aktiv waren.

Der direkte Vergleich proximaler Präparate aus den beiden Hörnern eines Uterus ergab keinen Anhalt für charakteristische Unterschiede von Aussehen und Intensität der Aktivität.

2. Temperatureinflüsse auf die Frequenz der Spontanrhythmik

Als Vergleich zu den Beobachtungen am Uterus läßt sich die Arbeit von v. Loh und Golenhofen (1970) über die Auswirkungen von Temperaturänderungen auf die Spontanaktivität der Taenia coli heranziehen. Für die Taenia wurde nachgewiesen, daß die Frequenz des MR über einen größeren Temperaturbereich mit einem Q_{10} -Wert von

1,05 sehr stabil ist. Die Temperaturstabilität des MR ließ sich beim Uterus nicht so deutlich nachweisen wie bei der *Taenia coli*. Durch die starken Überlagerungen war der MR in einigen Fällen nur qualitativ zu beurteilen. Allerdings konnte auch für den MR des Meerschweinchenuterus mit den oben beschriebenen Einschränkungen ein Q_{10} -Wert von 1,05 bestimmt werden. Dies spricht zusammen mit den qualitativen Beobachtungen für eine relativ große Stabilität der Frequenz des MR in dem untersuchten Temperaturbereich zwischen 35°C und 23°C. Insgesamt aber ist der Uterus des Meerschweinchens nicht so stark wie die *Taenia coli* vom MR geprägt.

Die stundenrhythmischen Fluktuationen des Uterus zeigten eine stark ausgeprägte Temperaturabhängigkeit. Diese Beobachtungen bestätigen auch für den Uterus des Meerschweinchens, daß die Temperaturkonstanz der Frequenz ein typisches Merkmal des MR - im Gegensatz zum HR - ist. Beim Uterus ist diese Frequenzstabilität wegen der Überlagerungen nicht so deutlich zu erkennen.

3. Substratzug

Als Vergleich eignet sich nur eine Arbeit von Golenhofen (1966), der für die Minutenrhythmik der *Taenia coli* nach Glukoseentzug in der Nährlösung drei Phasen im zeitlichen Ablauf des Versuches unterscheiden konnte:

- 1) Weitgehend normale Aktivität.
- 2) Allmählicher Rückgang der Amplitude bei regelmäßiger Minutenrhythmik.
- 3) Ende der regelmäßigen Aktivität; nur noch einzelne Aktivitätsschübe mit kontinuierlich zunehmenden Intervallen.

An den untersuchten Uteruspräparaten konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden. Präparate mit reinem spontanem MR in normaler Krebs-Lösung waren auch nach dem Umschalten auf glukosefreie Lösung minutenrhythmisch aktiv. Diese Phase entspricht der Phase 1 bei der *Taenia coli*. Präparate mit stundenrhythmischer Aktivität waren nach dem Umschalten auf glukosefreie Lösung nur noch minutenrhythmisch aktiv. Der HR verschwand also in dieser ersten Pha-

se. Im weiteren Versuchsablauf fielen einzelne minutenrhythmische Kontraktionen aus. Es kam zu einer Vervielfachung der FD. Auch diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen an der Taenie überein (Übergang zu Phase 3). In einer dritten Phase zeigte sich eine rhythmische Aktivität, die dem HR sehr ähnlich war. Die Unterschiede zum spontanen HR lagen in dem Aussehen und der Kontraktionslänge der einzelnen Wellen. Diese Phase würde der Phase 3 bei der *Taenia coli* entsprechen. Sie war bei der Taenie durch das Auftreten einzelner Aktivitätsschübe mit mehreren minutenrhythmischen Einzelkontraktionen und anschließenden aktivitätsfreien Intervallen gekennzeichnet. Auch bei den Uteruspräparaten konnten solche "Aktivitätsschübe" mit deutlicher minutenrhythmischer Überlagerung beobachtet werden. Allerdings traten diese "Aktivitätsschübe" bei den Uteruspräparaten sehr regelmäßig auf, und es kam auch bei einer Versuchsdauer von 13 Std. nicht zu einer Verlängerung der PD dieser rhythmischen Kontraktionen. Die PD entsprach ungefähr den Werten des HR. Man kann diese rhythmischen Aktivitätsschübe eventuell als Fortbestehen eines stundenrhythmischen Grundprozesses deuten.

Wie bei der *Taenia coli* kam es auch bei einzelnen Uteruspräparaten, bei denen unter Normalbedingungen kein MR zu erkennen war, zur Manifestation des MR unter Substratmangel. Diese Beobachtungen waren besonders deutlich bei M-Präparaten mit reinem HR. Nach dem Umschalten auf glukosefreie Lösung waren diese Präparate nur noch minutenrhythmisch aktiv. Im weiteren Versuchsablauf verhielten sie sich wie oben beschrieben.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An 45 weiblichen Meerschweinchen (240 - 445 g schwer) wurde die spontane Aktivität der Uterusmuskulatur und deren Abhängigkeit von Temperaturänderungen, Glukose- und Calciumentzug untersucht.

Die normale spontane Aktivität der Streifenpräparate setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen:

- 1) Spikes und Sekundenrhythmik (Frequenz: 1/sec).
- 2) Minutenrhythmische Spannungsänderungen - MR (PD: 0,5 - 3 min).
- 3) Stundenrhythmische Kontraktionen - HR (PD: ca. 10 - 60 min).
- 4) Aktivitätsschwankungen mit einer Frequenz von 5 - 6 /min - BOR.

Bei der mechanischen Registrierung kommt es zu mehr oder weniger starken Überlagerungen der einzelnen Komponenten. Das typische mechanische Aktivitätsmuster wird vor allem durch MR und HR geprägt.

Mit Hilfe der oben genannten Untersuchungen ließ sich eine topographische Differenz nachweisen: Die Fähigkeit zur spontanen Erregungsbildung war in den proximalen Abschnitten der Uterushörner stärker ausgebildet als in den distalen Abschnitten.

Temperaturveränderungen hatten keinen großen Einfluß auf die Frequenz des MR (Q_{10} -Wert von 1,05). Die stundenrhythmischen Kontraktionen zeigten dagegen eine stark ausgeprägte Temperaturabhängigkeit. Damit ist auch für den Uterus des Meerschweinchens nachgewiesen, daß die Frequenzstabilität gegenüber thermischen Einflüssen ein Merkmal des MR ist.

Das Verhalten der Uteruspräparate unter Glukoseentzug ließ 3 Phasen erkennen:

In der 1. Phase nach dem Umschalten auf glukosefreie Lösung blieb die minutenrhythmische Aktivität weitgehend normal, während der HR verschwand. In der 2. Phase kam es zum Ausfall einzelner minutenrhythmischer Kontraktionen und zu einer Vervielfachung der Periodendauer. Die 3. Phase war gekennzeichnet durch einzelne "Aktivitätsschübe" mit deutlichen minutenrhythmischen Überlagerungen.

Diese "Aktivitätsschübe" traten sehr regelmäßig auf. Ihre FD entsprach etwa den Werten des HR. Die beschriebenen "Aktivitätsschübe" sind eventuell ein Ausdruck für das Fortbestehen eines stundenrhythmischen Grundprozesses. Bei einigen Präparaten kam es erst unter Glukose-Mangel zur Manifestation des MR.

LITERATURVERZEICHNIS

- ABE, Y.: The hormonal control and the effects of drugs and ions on the electrical and mechanical activity of the uterus. Smooth Muscle - E. Bülbring et al., London, E. Arnold, Ltd., 1970, S. 396 ff.
- BÜLBRING, E.: Die Physiologie des glatten Muskels. Pflügers Archiv 273, 1 - 17 (1961)
- CSAPO, A.J.: Smooth muscle as a contractile unit. Physiol. Rev. 42, Suppl. 5, 7 - 33 (1962)
- GOLENHOFEN, K.: Untersuchungen zur Minutenrhythmik der glatten Muskulatur an der isolierten Taenia coli des Meerschweinchens. Pflügers Archiv 292, 34 - 45 (1966)
- GOLENHOFEN, K.: Slow rhythms in smooth muscle (minute rhythm). Smooth Muscle - E. Bülbring et al., London, E. Arnold, Ltd., 1970, S. 316 - 342
- GOLENHOFEN, K. u. D. v. LOH: Intrazelluläre Potentialmessungen zur normalen Spontanaktivität der isolierten Portalvene des Meerschweinchens. Pflügers Archiv 319, 82 - 100 (1970)
- GOLENHOFEN, K., D. v. LOH u. K. MILENOV: Elektrophysiologische Untersuchungen zur Spontanaktivität isolierter Muskelpräparate aus verschiedenen Abschnitten des Meerschweinchenmagens. Pflügers Archiv 315, 336 - 356 (1970)
- JONES, A.W.: Influence of oestrogen and progesterone on electrolyte accumulation in the rabbit myometrium. J. Physiol. 197, 19 - 20 (1968)

KEYE, J.D.: John Hopkins Hosp.-Bull. 34, 60 (1923)

zitiert nach: LOEWE (1926)

LOEWE, S.: Pharmakologische und hormonelle Beeinflussung des Uterus.

Handbuch norm. und path. Physiol. XIV/I, 501 - 554 (1926)

LOH, D. v. u. K. GOLENHOFEN: Temperatureinflüsse auf die Spontanaktivität der isolierten Taenia coli vom Meerschweinchen.

Pflügers Archiv 318, 35 - 50 (1970)

MOAWAD, A.H.: In vivo studies of the motility pattern of the non-pregnant human uterus. The effect of anovulatory pills.

Am. J. Obstetr. Gynecol. 101, 473 (1968)

MOSLER, K.H.: The dynamics of uterine muscle.

Bibl. Gynecol. (Basel) 48, (1968)

WEITZ, W. u. W. VOLLERS: Über rhythmische Kontraktionen der glatten Muskulatur an verschiedenen Organen.

Z. ges. exp. Med. 52, 723 - 746 (1926)

WEITZ, W.: Über die rhythmischen Kontraktionen der Organe mit glatter Muskulatur.

Dtsch. Med. Wschr. 22, 694 - 697 (1949)

WOOD, C.: Physiology of uterine contractions.

J. of Obstetr. and Gyn. of the Brit. Commonw. 71, 360 - 373 (1964)

LEBENS LAUF

17. 10. 48	geboren in Eiserfeld - Eisern
1955 - 1959	Volksschule in Eisern
1959 - 1968	Städt. Gymnasium in Siegen
31. 5. 68	Abitur am Städt. Gymnasium
WS 1968/69	Beginn des Medizinstudiums an der Philipps - Universität in Marburg
10. 10. 69	Vorphysikum (Uni Marburg)
16. 7. 71	Physikum (Uni Marburg)
3. 12. 74	Staatsexamen (Uni Marburg)

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Berendes, Bommer, Braasch, Buchholz, Daume, Dehnicke, Dimroth, Dölle, Exner, Friederich, Ganz, Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Hess, Hildebrandt, Hort, Jacob, Karlson, Keil, Klaus, Kleinsasser, Koecke, Koransky, Kühnel, Linneweh, Martini, Petry, Fots, Reim, Riecken, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert, Straub, Stutte, Thoenes, Uhlarik, Walcher, Wehrmeyer, Willenbockel.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"Spontanaktivität isolierter Streifenpräparate des Meerschweinchenuterus"

im Physiologischen Institut unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. K. Golenhofen ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 30. 4. 75



Für Anregung, Kritik und Unterstützung
während der Durchführung dieser Arbeit
danke ich Herrn Prof. Dr. med. K. Golenhofen.

